

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

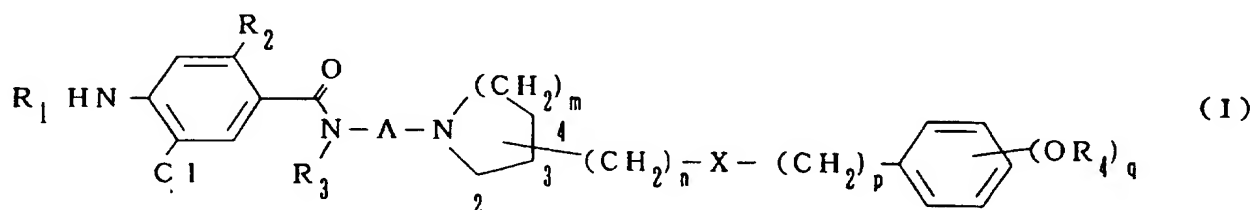
THIS PAGE BLANK (USPTO)



<p>(51) 国際特許分類 C07D 207/04, 207/08, 207/12, 207/14, 211/32, 211/40, 211/54, 211/56, 211/60, 401/04, A61K 31/40, 31/44, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/10207</p> <p>(43) 国際公開日 1997年3月20日(20.03.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02605</p> <p>(22) 国際出願日 1996年9月12日(12.09.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/259319 1995年9月12日(12.09.95)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高土居雅法(TAKADOI, Masanori)(JP/JP) 〒346 埼玉県久喜市古久喜694-5 Saitama, (JP) 小林文義(KOBAYASHI, Fumiyoshi)(JP/JP) 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町友沼5932 Tochigi, (JP) 関口治男(SEKIGUCHI, Haruo)(JP/JP) 〒362 埼玉県上尾市井戸木1-5-4 Saitama, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 箕浦 清(MINOURA, Kiyoshi) 〒101 東京都千代田区神田北乗物町16番地 英ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書 補正書</p>
<p>(54)Title: NOVEL BENZAMIDE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 新規なベンズアミド誘導体</p> <div data-bbox="240 1289 1403 1457" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel benzamide derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable acid addition salts thereof; a process for producing the same; and an enterokinesis regulator comprising the same as the active ingredient which has the action of stimulating 5-HT₄ and also acts directly on the digestive tract smooth muscles.</p>		

(57) 要約

本発明は 5-H T₄ 刺激作用と消化管平滑筋直接作用とを併せ持つ消化管運動調節剤を提供するもので、一般式 (I) で表わされる新規なベンズアミド誘導体、その薬理的に許容できる酸付加塩、及びその製造方法並びにそれらを有効成分とする消化管運動調節剤に関する。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GN	ギニア	MK	マケドニア	TD	チャド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボワール	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CN	中国	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル	VN	ベトナム
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	LK	スリランカ				

明 細 書

新規なベンズアミド誘導体

技術分野

本発明は、 $5-HT_4$ 刺激作用と消化管平滑筋直接作用を併せ持つベンズアミド誘導体及び薬理的に許容できる酸付加塩、及びその製造方法並びにそれらを有効成分とする消化管運動調節剤に関する。

背景技術

4-アミノ-5-クロロ-N-[(2-ジエチルアミノ)エチル]-2-メトキシベンズアミド(一般名メトクロプラミド: Merck Index, 10,6019 (1983) 参照)が、1960年代半ばに制吐剤あるいは消化管運動亢進剤として開発されて以来、種々の置換ベンズアミド誘導体が合成され、その薬理学的性質が研究されると共に臨床の場に供されてきた。

一方セロトニン($5-HT$)受容体には、近年複数のサブタイプが存在することが認識されており、 $5-HT_1$ 、 $5-HT_2$ 、 $5-HT_3$ 及び $5-HT_4$ 受容体として分類されている。このうち $5-HT_4$ 受容体は、中枢及び末梢神経系、更に消化器系などに広く分布し、特にシサブリドやレンザブリドに代表される $5-HT_4$ 刺激剤は、アセチルコリンを遊離する事により間接的に消化管運動を促進させる事が知られている。

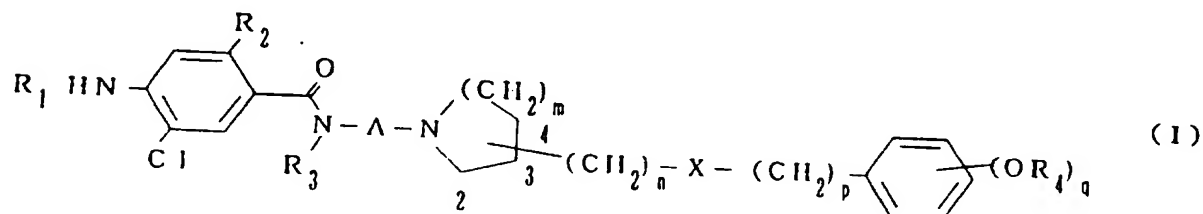
現在高齢化及び各種ストレス等で、潰瘍に加え非潰瘍性の胃腸症状(腹部膨満感、腹痛、胃もたれ等)、いわゆる不定愁訴が内外共に増加しつつある。これらの症状を改善する薬剤が消化管運動調節剤であり、上述のシサブリドやトリメブチンが繁用されている。し

かしながら特に高齢者の場合、消化管壁在神経の機能低下という問題もあり、いずれの薬剤も改善率が低いのが現状である。

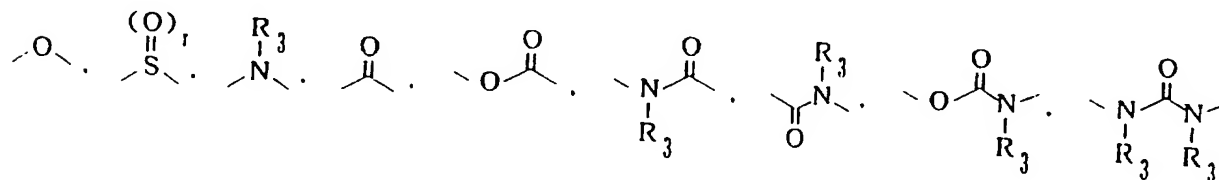
本発明の目的は、不十分な臨床効果しか得られない消化管運動調節剤の現状を考慮し、5-HT₄ 刺激作用及び消化管平滑筋直接作用の相異なる2個以上の作用点を併せ持つ、安全性の高い消化管運動調節剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を鑑み鋭意研究を重ねた結果、本発明のベンズアミド誘導体とその酸付加塩に優れた消化管運動調節作用があることを見出した。即ち、本発明によって一般式 (I)



(式中R₁ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基を表し、R₂ は、低級アルコキシ基、フッ素原子を表し、R₃ は、水素原子、低級アルキル基を表し、R₄ は、同一又は相異なって低級アルキル基を表し、Xは、単結合、又は



で表される基を表し、Aは、-(CH₂)_s-、



を表し、 m は1～3までの整数であり、 n は0～2までの整数であり、 p は0～3までの整数であり、 q は1～3までの整数であり、 r は0～2までの整数であり、 s は2～4までの整数である）で表されるベンズアミド誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩に、驚くべき優れた消化管運動調節作用があることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

本発明において、「低級アルキル」とは、メチル、エチル、 n -プロピル、*iso*-プロピル等の直鎖若しくは分岐した炭素数1～6のものが挙げられ、「低級アルコキシカルボニル」とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の炭素数1～4のものが挙げられ、「低級アシル」とは、アセチル、プロピオニル等の炭素数1～4のものが挙げられ、「低級アルコキシ」とはメトキシ、エトキシ等の直鎖若しくは分岐した炭素数1～4のものが挙げられる。「アミノ基の保護基」とは、例えば、アセチル、プロピオニルのような低級アシル基、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、ベンジル基等が挙げられ、

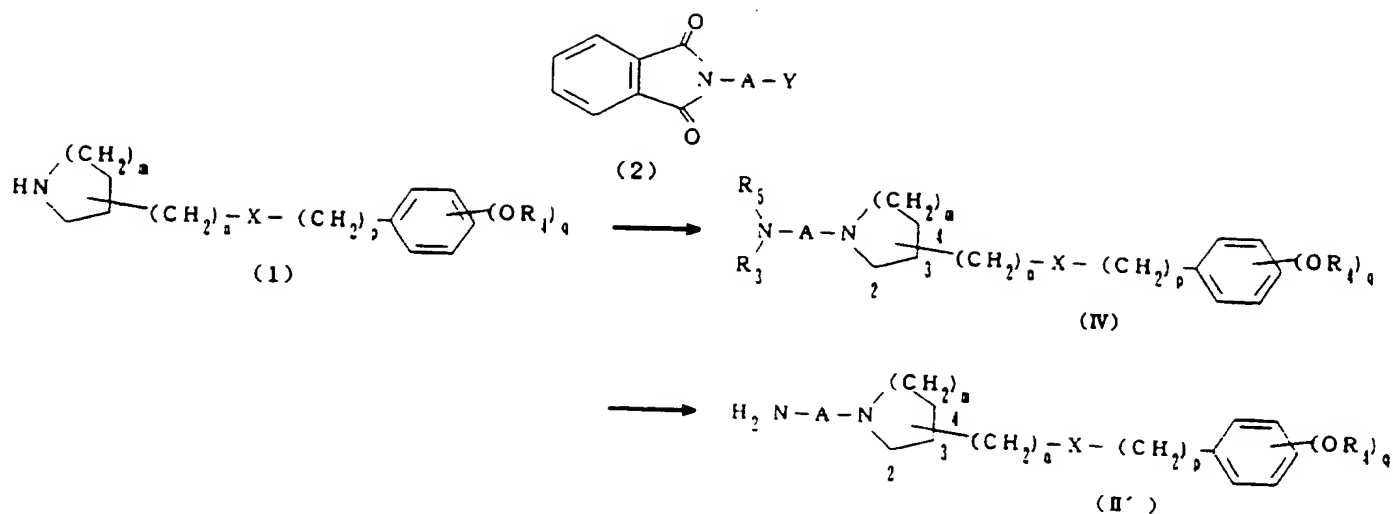
「 R_3 と R_5 が一緒になってアミノ基の保護基を形成」とは、例えば、フタロイル基等が挙げられる。「酸付加塩」とは、例えば塩酸、酢酸、硫酸等の無機酸塩、及びクエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸等の有機酸塩の様な、薬理的に許容できる塩である。尚、本発明化合物が不斉炭素あるいは不斉硫黄原子を有する場合光学異性体が存在し得るが、これらの光学異性体、及びこれらの混合物は本発明化合物に包含されるものである。

ーヒドロキシコハク酸イミドエステル、Nーヒドロキシフタルイミドエステル、Nーヒドロキシー5ーノルボルネンー2, 3ージカルボキシイミドエステル、8ーヒドロキシキノリンエステル、2ーヒドロキシフェニルエステル、2ーヒドロキシー4, 5ージクロロフェニルエステル、2ーヒドロキシピリジンエステル、2ーピリジンチオールエステル等が挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が挙げられ、混合酸無水物の具体例としては、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸ベンジルのようなクロロ炭酸アルキルエステルあるいはクロロ炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸フェニルのようなクロロ炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

式(III)の化合物を用いる場合には、N, N'ージシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1ー(3ージメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド・塩酸塩(EDCI)、N, N'ーカルボニルジイミダゾール(CDI)等の縮合剤の存在下に反応させることができる。この場合、Nーヒドロキシコハク酸イミド、1ーヒドロキシベンゾトリアゾールなどの反応促進剤を添加して反応させてもよい。

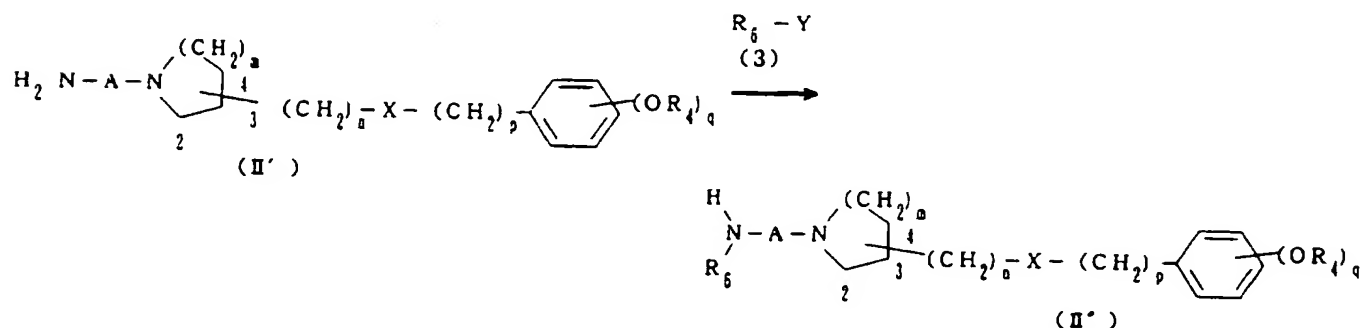
また、一般式(II')、(IV)の化合物は、例えば次のスキームに従い合成できる。

6



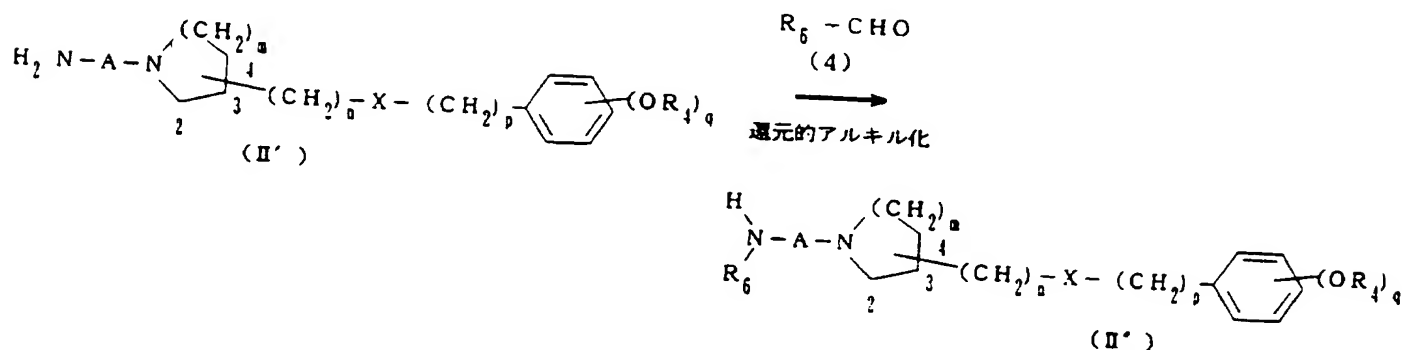
即ち、上記化合物 (1) (式中 X 、 R_4 、 m 、 n 、 p 、 q は前述の通り) と上記化合物 (2) (式中 A は前述の通りであり、 Y は脱離基を表す) をテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、 N , N -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム等の適当な溶媒中あるいは無溶媒にて、必要ならば重炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウム、炭酸カリウムあるいは水素化ナトリウム等のような無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリン等の有機塩基の存在下、 $20 \sim 200^\circ\text{C}$ で $1 \sim 20$ 時間反応させて一般式 (IV) (式中 R_3 、 R_4 、 X 、 m 、 n 、 p 、 q は前述の通りであり、 R_5 は、水素原子、アミノ基の保護基を表し、あるいは R_3 と R_5 が一緒になってアミノ基の保護基を形成してもよい) の化合物とし、次いでメタノール、エタール、酢酸エチル等の適当な溶媒下ヒドラジン水和物あるいは塩酸、硫酸等の無機酸と $0 \sim 150^\circ\text{C}$ で $1 \sim 10$ 時間反応させて一般式 (II') (式中 R_4 、 X 、 A 、 m 、 n 、 p 、 q は前述の通り) の化合物が合成できる。

また、一般式 (II') (式中 R_4 、X、A、m、n、p、q は前述の通り) の化合物を下記化合物 (3) (式中 R_6 は低級アルキル基を表し、Y は脱離基を表す) とテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム等の適当な溶媒中あるいは無溶媒にて、必要ならば重炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウム、炭酸カリウムあるいは水素化ナトリウム等のような無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基の存在下 $-20 \sim 150^\circ\text{C}$ で 1 ~ 10 時間反応させて (II'') (式中 R_4 、 R_6 、X、A、m、n、p、q は前述の通り) へ変換する事ができる。ここでいう「脱離基」とは、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、P-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

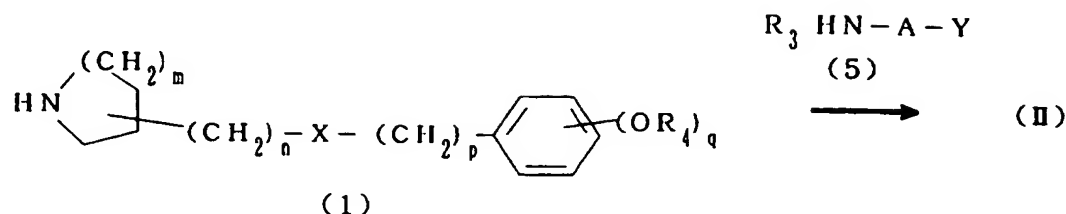


あるいは、下記のスキームの様に、通常の変元的アルキル化の条件、即ち一般式 (II') (式中 R_4 、X、A、m、n、p、q は前述の通り) の化合物とアルデヒド体 (4) (式中 R_6 は低級アルキル基を示す) を、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタ

ノール、トルエン等の溶媒中で水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、20℃～溶媒の沸点で1～6時間反応させるか、またはエタノール、酢酸エチル、水等の適当な溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の適当な触媒存在下で、常圧～高圧条件下接触還元にて1～6時間反応させて一般式(II') (式中 R_4 、 R_6 、X、A、m、n、p、qは前述の通り)の化合物とすることができる。

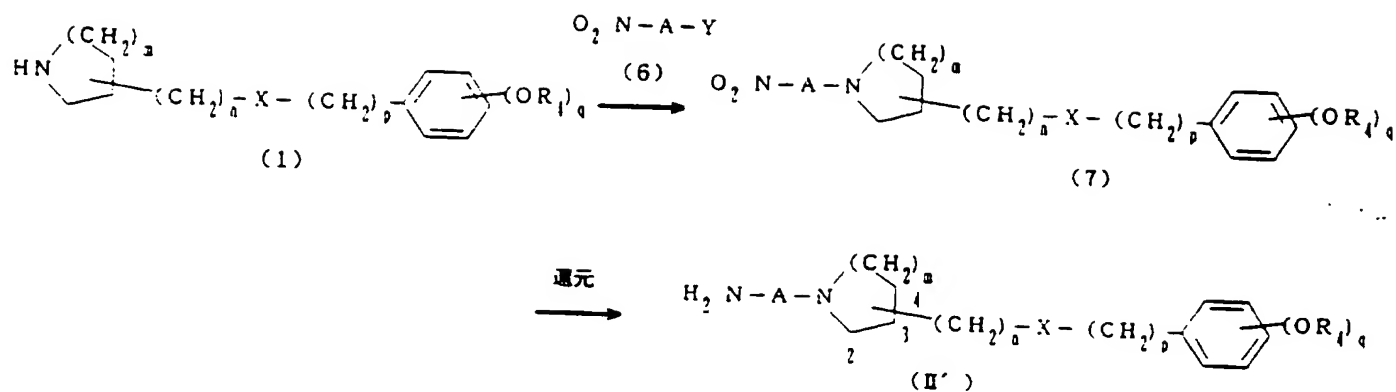


また、下記のように化合物(1) (式中X、 R_4 、m、n、p、qは前述の通り)と化合物(5) (式中 R_3 、A、Yは前述の通り)をテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム等の適当な溶媒中あるいは無溶媒にて、必要ならば重炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウム、炭酸カリウムあるいは水素化ナトリウム等のような無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基の存在下0～150℃で1～10時間反応させて一般式(II) (式中 R_3 、 R_4 、X、A、m、n、p、qは前述の通り)の化合物を合成することができる。

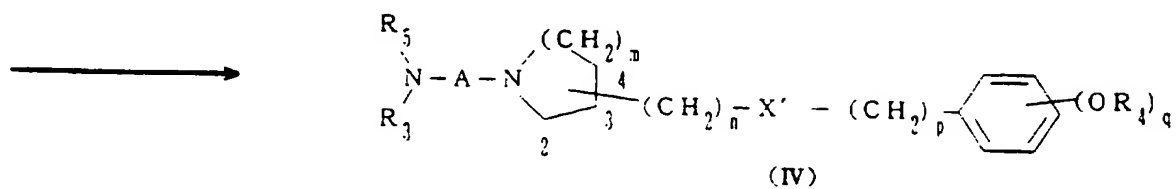
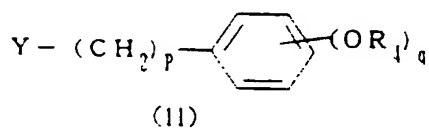
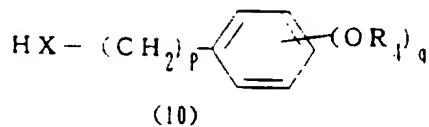
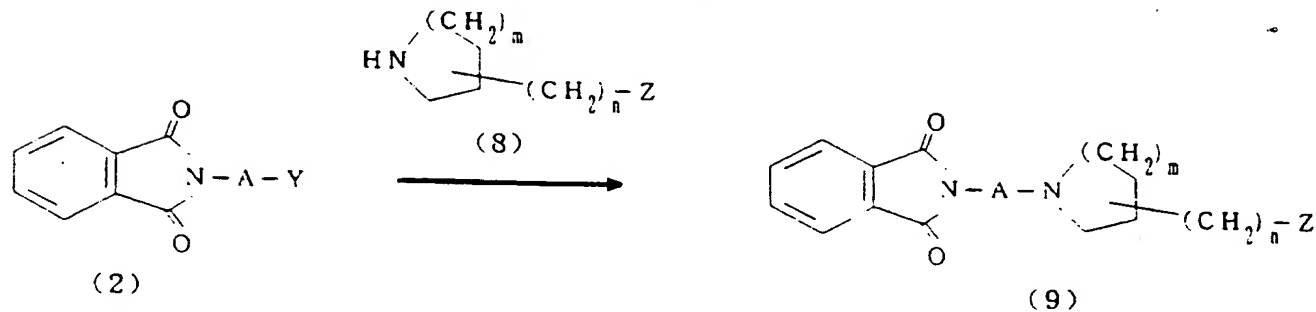


また下記のように一般式 (II') (式中 R_4 、X、A、m、n、p、q は前述の通り) の化合物は、化合物 (1) (式中 X、 R_4 、m、n、p、q は前述の通り) と化合物 (6) (式中 A、Y は前述の通り) をテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム等の適当な溶媒中あるいは無溶媒にて、必要ならば重炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウム、炭酸カリウムあるいは水素化ナトリウム等のような無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基の存在下 $-20 \sim 150^\circ\text{C}$ で 1~10 時間反応させて化合物 (7) (式中 R_4 、A、X、m、n、p、q は前述の通り) とし、次いでこれをエタノール、酢酸エチル、水等の適当な溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の適当な触媒存在下で常圧~高圧条件下接触還元にて、あるいはエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン等の適当な触媒中で水素化リチウムアルミニウム、ボラン錯体 (例えばボラン-テトラヒドロフラン錯体など) 等の還元剤の存在下 0°C ~ 溶媒の沸点にて 1~10 時間反応させて合成する事もできる。

10



更に、一般式 (IV) (式中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 、 n 、 p 、 q は前述の通りであり、 X' は X (但し単結合を除く) を表す) の化合物は以下の様にしても合成できる。



1 1

即ち、まず化合物(2)(式中Aは前述の通りであり、Yは脱離基を表す)を化合物(8)(式中Zは、OH、 NHR_3 、 CO_2H を表す)とテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、酢酸エチル、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム等の適当な溶媒中あるいは無溶媒にて、必要ならば重炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウム、炭酸カリウムあるいは水素化ナトリウム等のような無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等の有機塩基の存在下0～200℃で8～25時間反応させて化合物(9)(式中A、Z、m、nは前述の通り)とし、次いでX'に応じた反応条件(例えば、X'がエステル結合ならば通常のエステル化の条件であり、X'がエーテル結合ならば通常のエーテル化の条件であり、X'がアミド結合ならば通常のアミド化の条件である)にて化合物(10)、あるいは化合物(11)と反応させて、一般式(IV)(式中 R_3 、 R_4 、 R_5 、X'、m、n、p、qは前述の通り)の化合物を合成する。

ここでいう「通常のエステル化」「通常のアミド化」とは、例えば、化合物(10)(式中 R_4 、X'、p、qは前述の通り)で表される化合物又はその反応性誘導体と、化合物(9)(式中A、Z、m、nは前述の通り)で表される化合物とを、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル等の適当な溶媒中あるいは無溶媒中で、必要ならば重炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウム、炭酸カリウムあるいは水素化ナトリウム等のような無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等のような有機塩基の存在下、-20～150℃で1～12時間反応させることを意味する。

化合物(10)の「反応性誘導体」とは、例えば低級アルキルエステル、活性エステル、酸無水物、酸ハロゲン化物(特に酸塩化物)等を挙げることができる。活性エステルの具体例としては、p-ニトロフェニルエステル、2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、シアノメチルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステル、2-ヒドロキシ-4, 5-ジクロロフェニルエステル、2-ヒドロキシピリジンエステル、2-ピリジンチオールエステル等が挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が挙げられ、混合酸無水物の具体例としては、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸ベンジルのようなクロロ炭酸アルキルエステルあるいはクロロ炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロロ炭酸フェニルのようなクロロ炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバリン酸のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

化合物(10)を用いる場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(EDCI)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)等の縮合剤の存在下に反応させることができる。この場合、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの反応促進剤を添加して反応させてもよい。

また、「通常のエーテル化の条件」とは、例えば、化合物(9)(式中A、Z、m、nは前述の通り)と化合物(11)(式中R₄、Y、p、qは前述の通り)を、ベンゼン、トルエン、ジエチルエー

13

テル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル等の適当な溶媒中あるいは無溶媒中で、必要ならば重炭酸ナトリウムや炭酸ナトリウム、炭酸カリウムあるいは水素化ナトリウム等のような無機塩基や、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等のような有機塩基の存在下、 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で1~12時間反応させることを意味する。

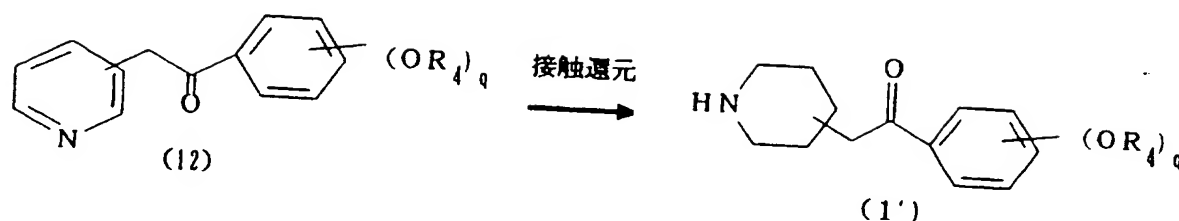
ここでいう一般式(1)の化合物の一部は公知であり、J. Med. Chem., 14(4), 357(1971)、Chem. Pharm. Bull., 42(3), 541(1994)、仏国特許2350341、特開平6-340626号公報、特開平6-211839号公報、特開昭60-146872号公報、特開平5-58999号公報、J. Med. Chem., 11(5), 1034(1968)等に従って合成できる。

また、Yが



であり、mが2であり、nが1であり、pが0の場合、例えば次に示す製法に従って合成できる。即ち、特開昭60-58981号公報等に従って合成した化合物(12)(式中 R_4 、qは前述の通り)をエタノール、酢酸エチル、水等の溶媒中、パラジウム-炭素、酸化白金、ロジウム-アルミナ、ラネーニッケル等の適当な触媒存在下、常圧~高圧条件で接触還元を行い化合物(1')(式中 R_4 、qは前述の通り)へ変換できる。

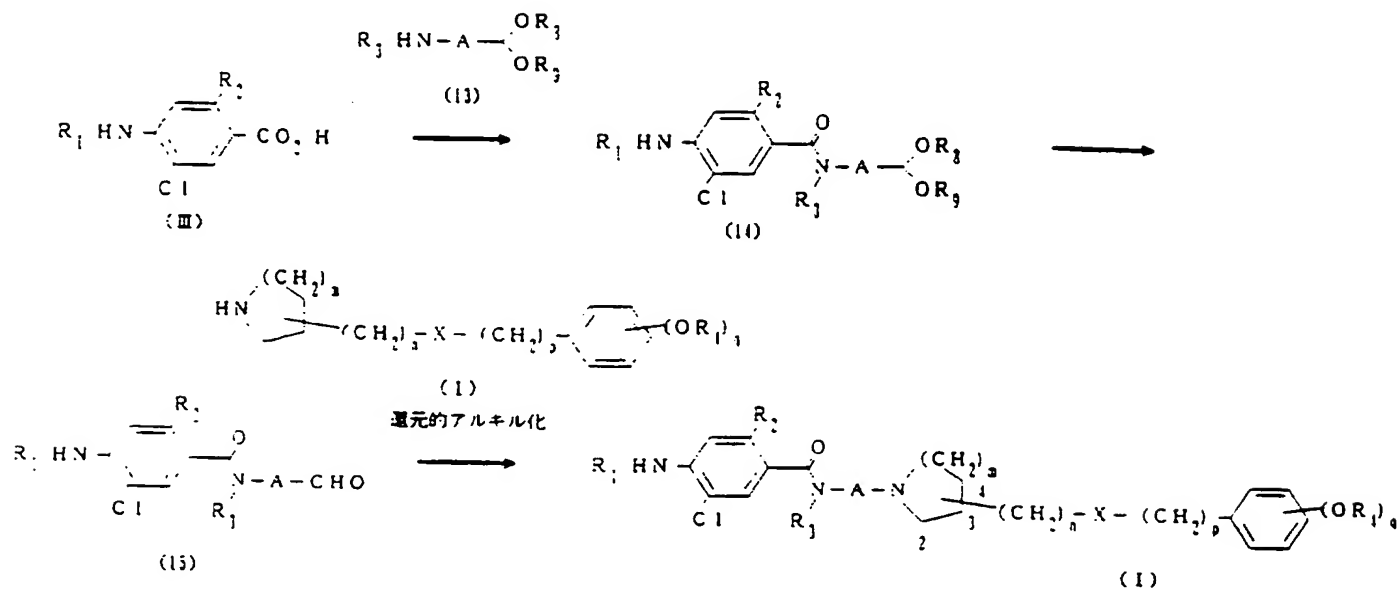
14



あるいは、一般式 (I) の化合物は、以下に示す経路によっても合成できる。

即ち、まず一般式 (III) (式中 R_1 、 R_2 は前述の通り) で表される化合物又はその反応性誘導体と化合物 (13) (式中 A は前述の通りであり、 R_8 、 R_9 はアルデヒド基の保護基を表す) とを、通常のアミド化の方法に従ってアミド (14) とする。次いでアセタール基をベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール等の適当な溶媒中あるいは無溶媒中で、塩酸、硫酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸等の酸あるいはその他の触媒を用いてアルデヒド (15) とする。これを化合物 (1) と通常のリウムの還元アルキル化の条件、即ち、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、トルエン等の溶媒中で水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、 20°C ~ 溶媒の沸点で 1 ~ 6 時間反応させるか、またはエタノール、酢酸エチル、水等の適当な溶媒中、パラジウム-炭素、酸化白金、ロジウム-アルミナ、ラネーニッケル等の適当な触媒存在下で、常圧 ~ 高压条件下接触還元にて 1 ~ 6 時間反応させて一般式 (I) の化合物とすることができる。ここでいう「アルデヒド基の保護基」とは、例えば、環状又は非環状アセタール、環状又は非環状ジチオアセタール等が挙げられる。

15



次に一般式 (III) (式中 R₁、R₂ は前述の通り) の化合物は、例えば J. Med. Chem., 34 (2), 616 (1991) 等に従って合成できる。この場合、R₁ が水素原子であり、R₂ がフッ素原子である化合物は新規化合物である。

上記製法により生成する一般式 (I) の化合物は、一般的な精製法、例えばクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により、単離精製される。一般式 (I) の化合物は、原料化合物の選定・反応・処理条件等により遊離塩基または酸付加塩の形で得られる。酸付加塩は、常法例えば、炭酸アルカリ、水酸化アルカリの様な塩基で処理することにより、遊離塩基に換えることができる。一方、薬理的に許容される酸付加塩が必要とされる場合、遊離塩基は常法に従って、塩酸等の無機酸やコハク酸等の有機酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

16

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明化合物の実施例を記載し、本発明を更に詳細に説明する。

(実施例1)

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-[4-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)-1-ピペリジル]エチル]ベンズアミド

300ml ナスコル中の1-(2-フタロイルエチル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)ピペリジン6.34g (13.95mmol)のエタノール200ml溶液に、ヒドラジン1水和物を約10ml加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物を吸引濾過し、濾液を減圧濃縮し、希水酸化ナトリウム水溶液を150ml加えて塩化メチレン30mlで5回抽出した。有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して4.57gの1-(2-アミノエチル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)ピペリジンを得た。300ml 3頸コルベン中の4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸2.84g (14.1mmol)の塩化メチレン100ml懸濁液に、0℃アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン1.96ml (1eq.)次いでクロロギ酸エチル1.35ml (1eq.)を滴下し30分攪拌した。同条件下、先の1-(2-アミノエチル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)ピペリジン4.57g (13.95mmol)の塩化メチレン50ml溶液を滴下し、アルゴンフラッシュして室温で一晩放置した。反応混合物を飽和食塩水洗浄(150ml)し、水層を塩化メチレン20mlで3回抽出し、有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。得られた残渣を2回再結晶して、標題化合物の1番晶を1.68g (収率24%)得た。母液をあわせて減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(アルミナ、酢酸エチル、次いで酢

酸エチル：エタノール＝20：1）で精製し、更に再結晶して2番晶を1.95 g（収率28％）得た。

1番晶；mp. 143～144 °C（ヘキサン－酢酸エチル） 無色粉末状晶

元素分析（％） $C_{25}H_{34}ClN_3O_6$ として

計算値；C：59.11 H：6.75 N：8.27

実測値；C：58.84 H：6.81 N：8.42

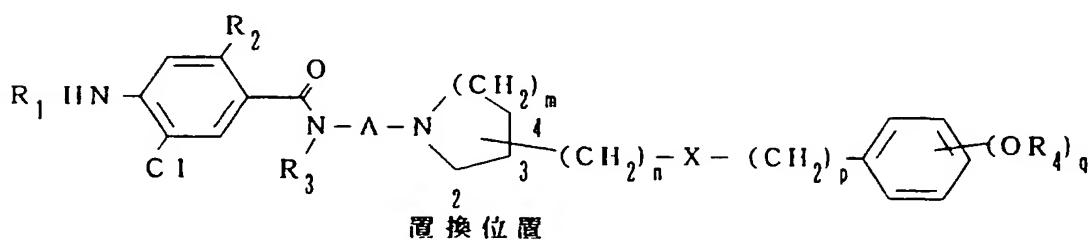
2番晶；mp. 132～134 °C（ヘキサン－酢酸エチル） 無色粉末状晶

元素分析（％） $C_{25}H_{34}ClN_3O_6$ として

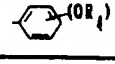
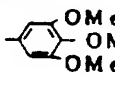
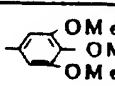
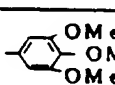
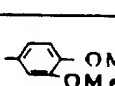
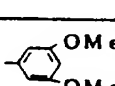
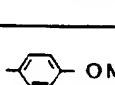
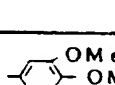
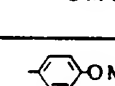
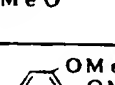
計算値；C：59.11 H：6.75 N：8.27

実測値；C：59.21 H：6.45 N：8.01

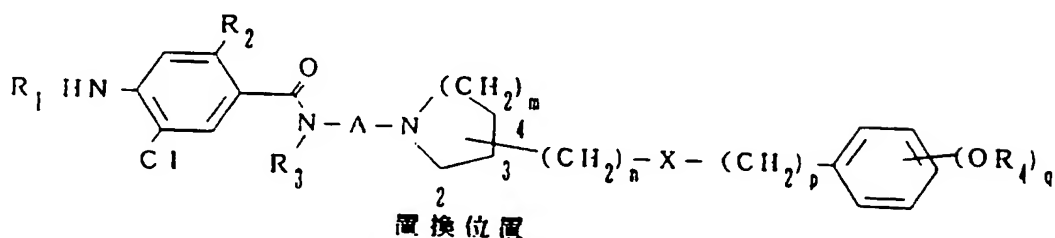
以下同様にして、実施例2～58を表1～表7に示すように合成した。



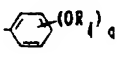
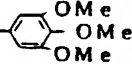
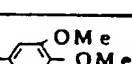
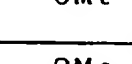
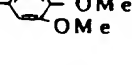
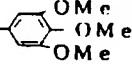
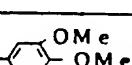
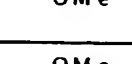
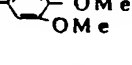
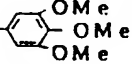
[表1]

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	A	X	置換位置	m	n	p		mp. (°C) (再結晶溶媒)	Anal. Calcd/ Found
2	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	2	0	0		169-170 (AcOEt - MeCN)	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₆ C : 57.63 H : 6.38 N : 10.75 C : 57.72 H : 6.34 N : 10.97
3	H	OMe	H	(CH ₂) ₃	NHCO	3	2	0	0		184-185 (AcOEt - EtOH)	C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₆ C : 58.37 H : 6.59 N : 10.47 C : 58.02 H : 6.51 N : 10.44
4	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	4	2	0	0		206-207 (AcOEt - EtOH)	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₆ C : 57.63 H : 6.38 N : 10.75 C : 57.49 H : 6.42 N : 10.63
5	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	2	0	0		180-182 (AcOEt)	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₅ · 1/5H ₂ O C : 58.28 H : 6.40 N : 11.33 C : 57.97 H : 6.39 N : 11.47
6	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	2	0	0		178-180 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt - EtOH)	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₅ C : 58.71 H : 6.36 N : 11.41 C : 58.63 H : 6.47 N : 11.26
7	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	2	0	0		225-226 (AcOEt - EtOH)	C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O ₄ C : 59.93 H : 6.34 N : 12.15 C : 59.65 H : 6.52 N : 11.99
8	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	1	0	0		188-189 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt - EtOH)	C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₆ · 1/10H ₂ O C : 56.66 H : 6.18 N : 11.01 C : 56.50 H : 6.17 N : 10.90
9	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	2	0	0		124-128 (AcOEt - EtOH)	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₆ · HCl · 3H ₂ O C : 49.10 H : 6.59 N : 9.16 C : 49.18 H : 6.62 N : 9.13
10	H	OMe	H	(CH ₂) ₄	NHCO	3	2	0	0		130-132 (AcOEt - EtOH)	C ₂₇ H ₃₇ ClN ₄ O ₆ · HCl · 2.5H ₂ O C : 51.43 H : 6.87 N : 8.89 C : 51.30 H : 6.73 N : 8.81

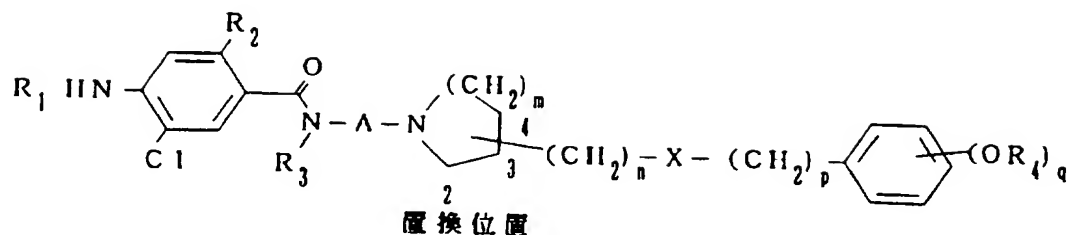
19



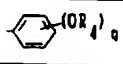
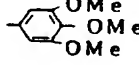
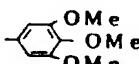
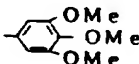
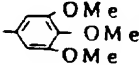
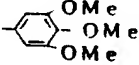
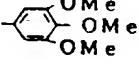
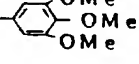
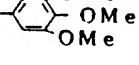
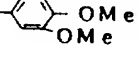
[表 2]

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	A	X	置換位置	m	n	p		mp. (°C) (再結晶溶媒)	Anal. Calcd/ Found
11	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCONH	3	2	0	0		240-241 (AcOEt - EtOH)	C ₂₅ H ₃₄ ClN ₅ O ₆ · 1/5H ₂ O C : 55.64 H : 6.43 N : 12.98 C : 55.56 H : 6.43 N : 12.84
12	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NMeCO	3	2	0	0		178-180 (C ₆ H ₁₄ AcOEt - MeOH)	C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₆ C : 58.37 H : 6.59 N : 10.47 C : 58.16 H : 6.55 N : 10.57
13	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	CONH	3	2	1	0		207-209 (AcOEt - MeOH)	C ₂₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₆ · 1/4H ₂ O C : 57.88 H : 6.63 N : 10.38 C : 57.91 H : 6.47 N : 10.29
14	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	2	0	1		98-100 (C ₆ H ₁₄ AcOEt)	C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₆ m/e = 534.2208 m/e = 534.2245
15	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	2	1	0		89-93 (C ₆ H ₁₄ AcOEt)	C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₆ m/e = 534.2269 m/e = 534.2245
16	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NHCO	3	3	0	0		160-162 (C ₆ H ₁₄ AcOEt - EtOH)	C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₆ C : 58.37 H : 6.59 N : 10.47 C : 58.24 H : 6.55 N : 10.41
17	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	3	2	1	0		159-160 (C ₆ H ₁₄ AcOEt - EtOH)	C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O ₇ C : 58.26 H : 6.39 N : 7.84 C : 58.16 H : 6.39 N : 7.79
18	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	3	1	1	0		151-153 (AcOEt)	C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O ₇ C : 57.52 H : 6.18 N : 8.05 C : 57.36 H : 6.20 N : 8.03
19	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	4	2	0	0		194-195 (C ₆ H ₁₄ AcOEt)	C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O ₇ C : 57.52 H : 6.18 N : 8.05 C : 57.29 H : 6.31 N : 8.05

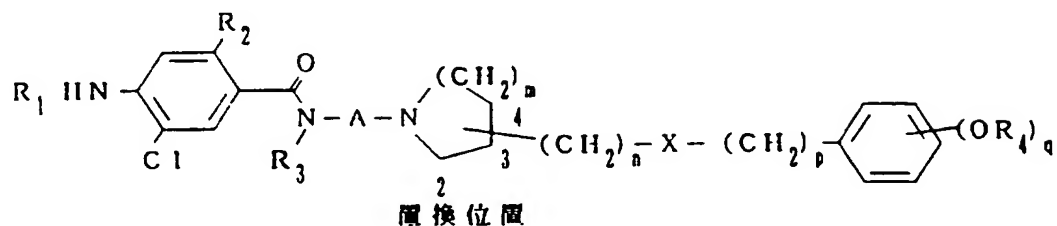
20



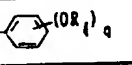
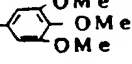
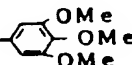
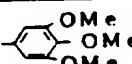
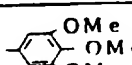
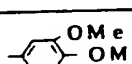
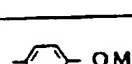
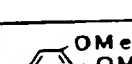
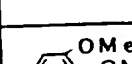
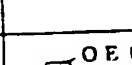
[表 3]

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	A	X	置換位置	m	n	p		mp. (°C) (再結晶溶媒)	Anal. Calcd/ Found
20	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	3	2	0	0		132-134 (C ₆ H ₁₄ AcOEt)	C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O ₇ C : 57.52 H : 6.18 N : 8.05 C : 57.39 H : 6.19 N : 7.95
21	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	3	1	0	0		170-172 (AcOEt - EtOH)	C ₂₄ H ₃₀ ClN ₃ O ₇ C : 56.75 H : 5.95 N : 8.27 C : 56.73 H : 6.05 N : 8.26
22	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	2	2	1	0		99-100 (C ₆ H ₁₄ AcOEt)	C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O ₇ C : 58.26 H : 6.39 N : 7.84 C : 58.03 H : 6.48 N : 7.81
23	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	4	2	1	0		148-150 (AcOEt)	C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O ₇ · 3/5H ₂ O C : 57.11 H : 6.49 N : 7.68 C : 56.99 H : 6.32 N : 7.83
24	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	4	2	0	1		142-143 (AcOEt)	C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O ₇ C : 58.26 H : 6.39 N : 7.84 C : 58.29 H : 6.39 N : 7.77
25	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCONH	4	2	0	0		194-196 (C ₆ H ₁₄ AcOEt - EtOH)	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₇ C : 55.92 H : 6.19 N : 10.43 C : 55.77 H : 6.04 N : 10.37
26	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	CO	3	2	1	0		128-130 (C ₆ H ₁₄ AcOEt)	C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O ₆ C : 60.05 H : 6.59 N : 8.08 C : 59.91 H : 6.53 N : 7.98
27	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCONH	3	2	0	0		226-227 (AcOEt - EtOH)	C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₇ C : 55.92 H : 6.19 N : 10.43 C : 55.76 H : 6.23 N : 10.29
28	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	CO	4	2	1	0		148-151 (AcOEt)	C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O ₆ · 2/5H ₂ O C : 59.23 H : 6.65 N : 7.97 C : 59.43 H : 6.96 N : 8.05

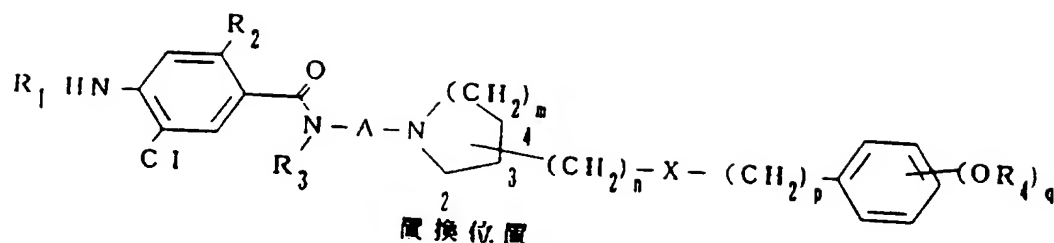
21



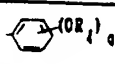
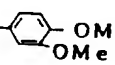
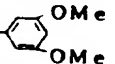
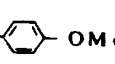
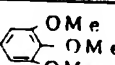
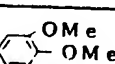
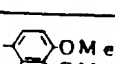
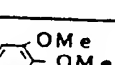
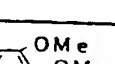


[表 4]

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	A	X	置換位置	m	n	p		mp. (°C) (再結晶溶媒)	Anal. Calcd/ Found
29	H	OEt	H	(CH ₂) ₂	OCO	4	2	0	0		199-200 (AcOEt - EtOH)	C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O ₇ C: 58.26 H: 6.39 N: 7.84 C: 58.21 H: 6.33 N: 7.84
30	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	3	2	0	1		117-118 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt - EtOH)	C ₂₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₆ · 1/10H ₂ O C: 58.90 H: 6.76 N: 8.26 C: 58.72 H: 6.67 N: 8.16
31	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	OCO	2	2	2	0		130-131 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₇ H ₃₆ ClN ₃ O ₇ C: 58.96 H: 6.60 N: 7.64 C: 58.74 H: 6.48 N: 7.67
32	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	3	1	0	1		128-130 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₄ H ₃₂ ClN ₃ O ₆ C: 58.35 H: 6.53 N: 8.51 C: 58.22 H: 6.52 N: 8.44
33	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	1	1		178-180 (AcOEt - EtOH)	C ₂₆ H ₃₆ ClN ₃ O ₆ C: 59.82 H: 6.95 N: 8.05 C: 59.73 H: 6.88 N: 8.05
34	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	-	4	2	0	0		176-177 (AcOEt - EtOH)	C ₂₃ H ₃₀ ClN ₃ O ₄ C: 61.67 H: 6.75 N: 9.38 C: 61.54 H: 6.62 N: 9.20
35	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	1	0		159-161 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₆ C: 59.11 H: 6.75 N: 8.27 C: 58.90 H: 6.70 N: 8.23
36	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	-	4	2	0	0		202-203 (AcOEt - EtOH)	C ₂₄ H ₃₂ ClN ₃ O ₅ C: 60.31 H: 6.75 N: 8.79 C: 60.17 H: 6.69 N: 8.72
37	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		115-116 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₈ H ₄₀ ClN ₃ O ₆ · 1/10H ₂ O C: 60.94 H: 7.34 N: 7.61 C: 60.74 H: 7.24 N: 7.50

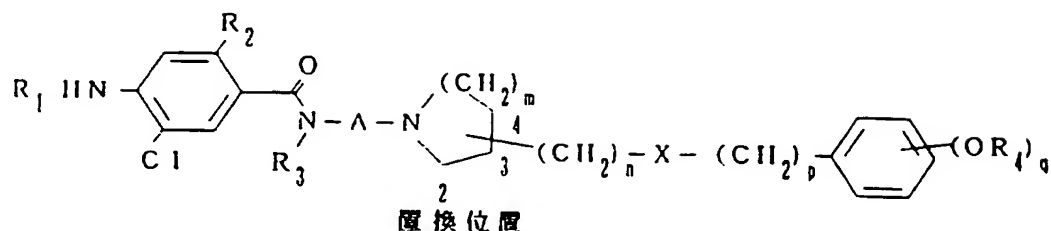
22



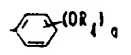
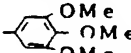

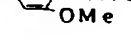

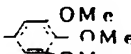

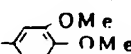
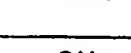
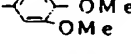
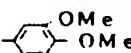
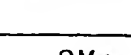
[表 5]

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	A	X	置換位置	m	n	p		mp. (°C) (再結晶溶媒)	Anal. Calcd/ Found
38	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		156-158 (AcOEt - EtOH)	C ₂₄ H ₃₂ ClN ₃ O ₅ C: 60.31 H: 6.75 N: 8.79 C: 60.16 H: 6.80 N: 8.77
39	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		123-124 (MeCN)	C ₂₄ H ₃₂ ClN ₃ O ₅ C: 60.31 H: 6.75 N: 8.79 C: 60.04 H: 6.62 N: 8.82
40	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		156-157 (MeCN)	C ₂₃ H ₃₀ ClN ₃ O ₄ C: 61.67 H: 6.75 N: 9.38 C: 61.44 H: 6.66 N: 9.47
41	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	S	4	2	0	1		145-146 (iPrOH)	C ₂₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₅ S C: 57.30 H: 6.54 N: 8.02 C: 57.15 H: 6.50 N: 7.83
42	H	OMe	H	(CH ₂) ₄	O	4	2	0	1		107-110 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₇ H ₃₈ ClN ₃ O ₆ · 1/10H ₂ O C: 60.29 H: 7.16 N: 7.81 C: 60.45 H: 7.21 N: 7.52
43	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		138-139 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₆ C: 59.11 H: 6.75 N: 8.27 C: 58.86 H: 6.80 N: 8.13
44	H	OE t	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		143-145 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₆ H ₃₆ ClN ₃ O ₆ C: 59.82 H: 6.95 N: 8.05 C: 59.65 H: 6.88 N: 8.02
45	H	F	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		88-91 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₄ H ₃₁ ClFN ₃ O ₅ C: 58.12 H: 6.30 N: 8.47 C: 58.00 H: 6.30 N: 8.34
46	H	OMe	H		O	4	2	0	1		181-183 (AcOEt - EtOH)	C ₂₉ H ₃₄ ClN ₃ O ₆ · 1/5H ₂ O C: 62.24 H: 6.20 N: 7.51 C: 62.49 H: 6.24 N: 7.19

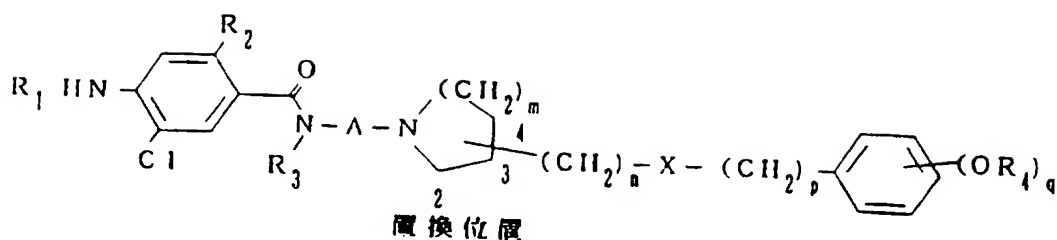
23



[表 6]

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	Λ	X	置換位置	m	n	p		mp. (°C) (再結晶溶媒)	Anal. Calcd/ Found
47	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NH	4	2	0	1		184-185 (MeCN)	C ₂₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₅ C : 59.22 H : 6.96 N : 11.05 C : 59.07 H : 7.19 N : 11.20
48	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	NMe	4	2	0	1		152-153 (MeCN)	C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₅ C : 59.93 H : 7.16 N : 10.75 C : 59.83 H : 7.05 N : 10.83
49	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	0		174-175 (AcOEt)	C ₂₄ H ₃₂ ClN ₃ O ₆ · 1/10H ₂ O C : 58.14 H : 6.55 N : 8.48 C : 58.04 H : 6.47 N : 8.40
50	H	OMe	H		O	4	2	0	1		159-161 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₈ H ₃₃ ClN ₄ O ₆ C : 60.37 H : 5.97 N : 10.06 C : 60.23 H : 6.14 N : 9.81
51	H	OMe	H		O	4	2	0	1		172-173 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₉ H ₃₄ ClN ₃ O ₆ C : 62.64 H : 6.16 N : 7.56 C : 62.37 H : 6.40 N : 7.38
52	H	OMe	Me	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		144-146 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₆ H ₃₆ ClN ₃ O ₆ C : 59.82 H : 6.95 N : 8.05 C : 59.62 H : 6.95 N : 7.92
53	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	S	4	2	0	0		190-191 (AcOEt)	C ₂₄ H ₃₂ ClN ₃ O ₅ · 1/10H ₂ O C : 56.32 H : 6.34 N : 8.21 C : 56.10 H : 6.55 N : 8.28
54	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		149-150 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₆ H ₃₆ ClN ₃ O ₆ C : 59.82 H : 6.95 N : 8.05 C : 59.70 H : 6.98 N : 7.88
55	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	3		136-137 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₇ H ₃₈ ClN ₃ O ₆ C : 60.50 H : 7.14 N : 7.84 C : 60.31 H : 7.23 N : 7.76

24



[表 7]

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	A	X	置換位置	m	n	p	Ph-(OR ₄) _q	mp. (°C) (再結晶溶媒)	Anal. Calcd./ Found
56	H	OMe	H		O	4	2	0	1		145-147 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₈ H ₃₃ ClN ₄ O ₆ C: 60.37 H: 5.97 N: 10.06 C: 60.68 H: 6.12 N: 9.90
57	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	S	4	2	0	2		130-131 (C ₆ H ₁₄ - AcOEt)	C ₂₆ H ₃₆ ClN ₃ O ₅ S m/e=537.2064 m/e=537.2006
58 (Fumarate)	H	OMe	H	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		189-191 (EtOH-H ₂ O)	C ₂₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₆ · C ₄ H ₄ O ₄ C: 55.81 H: 6.14 N: 6.73 C: 55.89 H: 6.17 N: 6.69

(実施例59)

1-(2-フタロイルエチル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)ピペリジン

300ml 3頸コルベン中の4-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)ピペリジン7.01g (24.92mmol)のアセトニトリル150ml溶液に、N-(2-ブromoエチル)フタルイミド5.07g (0.8eq.)と炭酸カリウム3.45g (1eq.)を加え、8時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、反応混合物をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグフィー(シリカゲル、酢酸エチル)で精製し、黄色油状の1-(2-フタロイルエチル)-4-

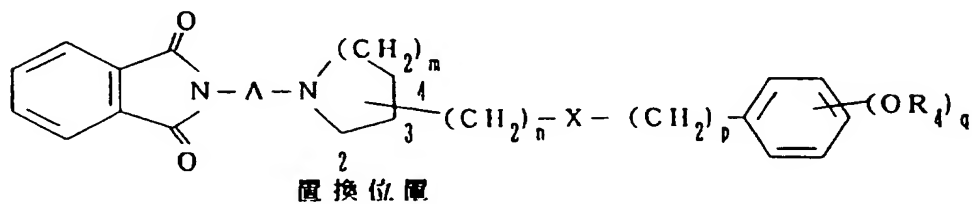
25

— (3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシ) ピペリジン 7.27 g
(収率64%)を得た。


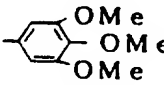
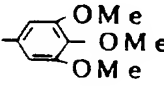
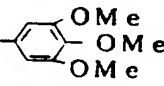
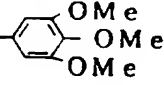
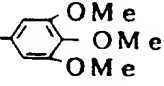
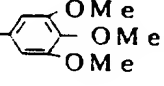
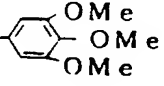
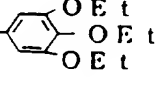
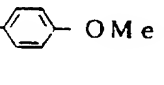
$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) ; 1.41-2.38 (6H, m) 2.62 (2H, t, $J=6.6$) 2.51-3.08 (2H, m) 3.23-3.59 (1H, m) 3.82, 3.86 (9H+2H, s) 4.45 (2H, s) 6.56 (2H, s) 7.59-7.95 (4H, m)

以下同様にして、一般式 (IV) の化合物を合成した。

その中の数例を以下に示す。

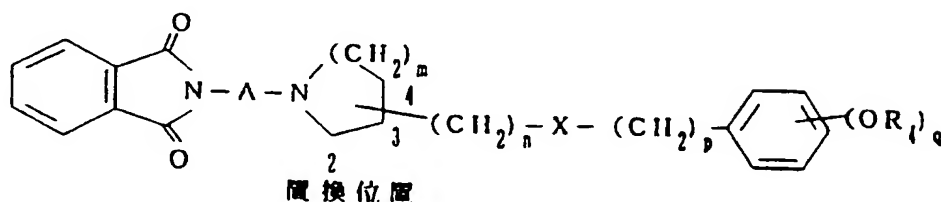


[表 8]

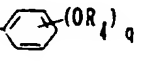
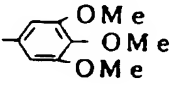
実施例	A	X	置換 位置	m	n	p		¹ H-NMR (90MHz) (CDCl ₃)
60 (13)*	(CH ₂) ₂	CONH	3	2	1	0		0.91-2.47 (14H, m) 3.80, 3.82 (9H, s) 3.95-4.37 (1H, m) 6.95 (2H, s) 7.65-7.92 (4H, m) 8.14 (1H, br.)
61 (17)	(CH ₂) ₂	OCO	3	2	1	0		0.89-2.30 (7H, m) 2.48-3.17 (2H, m) 2.62 (2H, t, J=6.6) 3.82 (2H, t, J=6.2) 3.91, 3.92 (9H, s) 4.12-4.19 (2H, m) 7.32 (2H, s) 7.62-7.87 (4H, m)
62 (19)	(CH ₂) ₂	OCO	4	2	0	0		1.54-3.12 (10H, m) 3.84 (2H, t, J=6.2) 3.90, 3.91 (9H, s) 5.00 (1H, m) 7.28 (2H, s) 7.66-7.91 (4H, m)
63 (20)	(CH ₂) ₂	OCO	3	2	0	0		1.39-3.16 (10H, m) 3.83 (2H, t, J=6.6) 3.87, 3.90 (9H, s) 5.00 (1H, br.) 7.24 (2H, s) 7.59-7.81 (4H, m)
64 (22)	(CH ₂) ₂	OCO	2	2	1	0		1.21-1.88 (6H, m) 2.25-3.36 (5H, m) 3.87, 3.89 (11H, s) 4.36 (2H, d, J=5.3) 7.23 (2H, s) 7.59-7.83 (4H, m)
65 (30)	(CH ₂) ₂	O	3	2	0	1		1.15-2.30 (6H, m) 2.63 (2H, t, J=6.6) 2.98-3.66 (3H, m) 3.82, 3.86 (11H, s) 4.50 (2H, s) 6.58 (2H, s) 3.82, 3.86 (11H, s) 4.50 (2H, s) 6.58 (2H, s) 7.62-7.91 (4H, m)
66 (36)	(CH ₂) ₂	-	4	2	0	0		1.42-2.53 (7H, m) 2.67 (2H, t, J=6.8) 2.94-3.28 (2H, m) 3.82, 3.84 (11H, s) 6.42 (2H, s) 7.63-7.97 (4H, m)
67 (37)	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		1.34 (3H, t, J=7.0) 1.41 (6H, t, J=7.0) 1.59-2.39 (6H, m) 2.61 (2H, t, J=6.6) 2.50-3.08 (2H, m) 3.38 (1H, m) 3.81 (2H, t, J=6.6) 4.03 (2H, q, J=7.0) 4.063, 81 (2H, t, J=6.6) 4.03 (2H, q, J=7.0) 4.06 (2H, q, J=7.0) 4.41 (2H, s) 6.52 (2H, s) 7.57-7.96 (4H, m)
68 (40)	(CH ₂) ₂	O	4	2	0	1		1.42-2.38 (6H, m) 2.60 (2H, t, J=6.6) 2.70-3.00 (2H, m) 3.36 (1H, m) 3.78 (3H, s) 3.78 (2H, t, J=6.6) 4.43 (2H, s) 6.83 (2H, d, J=8.4) 7.23 (2H, d, J=8.4) 7.60-7.90 (4H, m)

* 括弧内は対応する実施例 1～57を示す

27



[表 9]

実施例	A	X	置換位置	m	n	p		1H-NMR (90MHz) (CDCl ₃)
69 (41)*	(CH ₂) ₂	S	4	2	0	1		1.54-1.61 (2H, m) 1.88-1.91 (2H, m) 2.11 (2H, t, J=10.5) 2.56-2.62 (1H, m) 2.61 (2H, t, J=6.6) 2.91-2.94 (2H, m) 3.68 (2H, s) 3.80 (2H, t, J=6.6) 3.83 (3H, s) 3.85 (6H, s) 6.54 (2H, s) 7.83 (2H, d, J=3.4) 7.85 (2H, d, J=2.9)

* 括弧内は対応する実施例 1～57を示す

試験方法

○ 5-HT₄ 刺激作用

体重 200～500 g のウィスター系雄性ラットを使用した。

ラットの胸部より切り出した食道を、95% O₂ - 5% CO₂ を通じたタイロッド液 (37℃) 中に移し、外側の筋層部分を剥離してマグナス装置に懸垂した。初期張力を 0.5 g とし、収縮力を等尺性に記録した。タイロッド液中にはクロミプラミン 3×10^{-7} M、パージリン 10^{-5} M を混入させた。被検薬物の弛緩作用は、カルバコール 10^{-6} M で収縮させた状態で発現させた。

EC₅₀ (M) は 2 例を平均し、用量反応曲線の 50% をはさむ 2 点で直線回帰を行って求めた。

(参考文献: J. J. Reeves ら、Br. J. Pharmacol., 103, 1067

(1991)., G. S. Baxterら、Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 439 (1991).)

○消化管平滑筋直接作用

体重 300～800 g のハートレー系雄性モルモットを使用した。

モルモットの腹部より切り出した胃を、95% O₂ - 5% CO₂ を通じた改変クレブス液中に移し、胃前庭部を輪走筋方向に短冊状に切り取り、マグヌス装置に懸垂した。初期張力を 0.5 g とし、自動運動を等尺性に記録した。

効果は、自動運動に対する薬物添加後の頻度の最大増加率を%で表し、2例を平均して求めた。実験は、アトロピン (3×10^{-6} M)、テトロドトキシン (10^{-6} M) の共存下 (32℃) でコリン様及び神経系を介する反応を除外して行った。

(参考文献：竹永秀幸ら、日薬誌、80, 163 (1982).)

実施例の試験結果について、その一部を表10に示す。

[表10]

実施例	5-HT ₂ 刺激作用	筋直接作用
	EC ₅₀ (M)	頻度の最大増加率
1	6.5×10^{-8}	53% (10^{-8} M)
2	8.6×10^{-7}	29% (10^{-7} M)
19	2.1×10^{-7}	24% (10^{-7} M)
22	2.4×10^{-7}	53% (10^{-8} M)

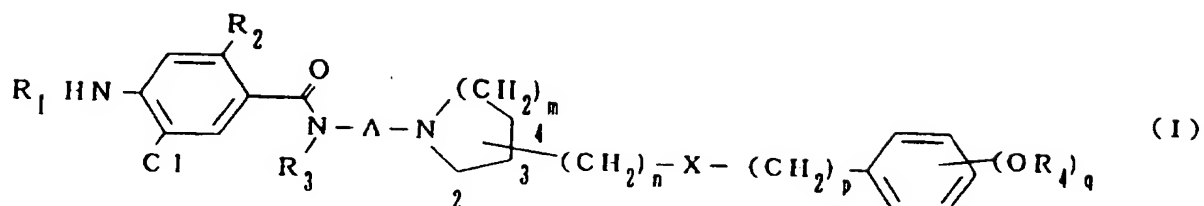
産業上の利用分野

以上のように本発明にかかる新規なベンズアミド誘導体は、非潰瘍性の胃腸症状を改善する効果に優れた消化管運動調節剤を提供できるものである。

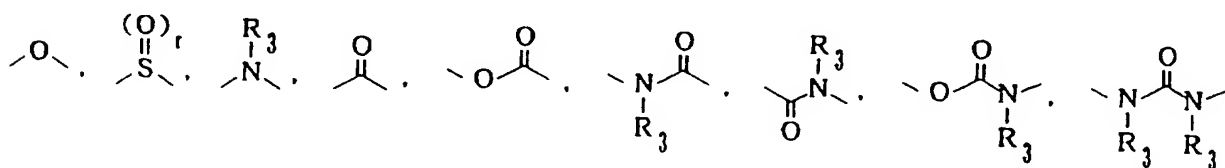
30

請求の範囲

1. 一般式 (I)



(式中 R_1 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基を表し、 R_2 は、低級アルコキシ基、フッ素原子を表し、 R_3 は、水素原子、低級アルキル基を表し、 R_4 は、同一又は相異なって低級アルキル基を表し、 X は、単結合、又は



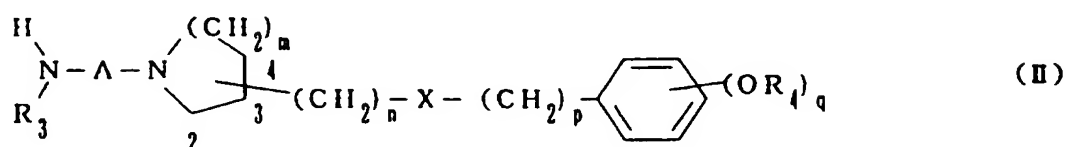
で表される基を表し、 A は、 $-(CH_2)_s-$ 、



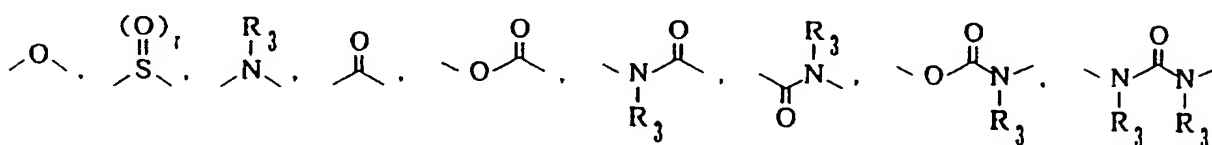
を表し、 m は 1 ～ 3 までの整数であり、 n は 0 ～ 2 までの整数であり、 p は 0 ～ 3 までの整数であり、 q は 1 ～ 3 までの整数であり、 r は 0 ～ 2 までの整数であり、 s は 2 ～ 4 までの整数である)
で表されるベンズアミド誘導体及びその酸付加塩類。

31

2. 一般式 (II)



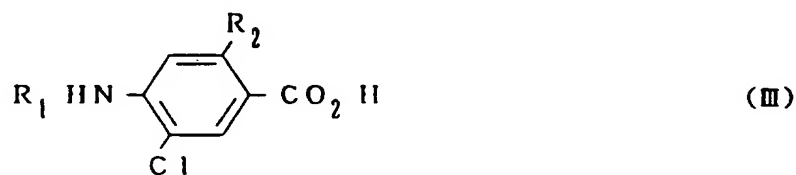
(式中 R_3 は、水素原子、低級アルキル基を表し、 R_4 は、同一又は相異なって低級アルキル基を表し、 X は、単結合、又は



で表される基を表し、 A は、 $-(\text{CH}_2)_s-$ 、



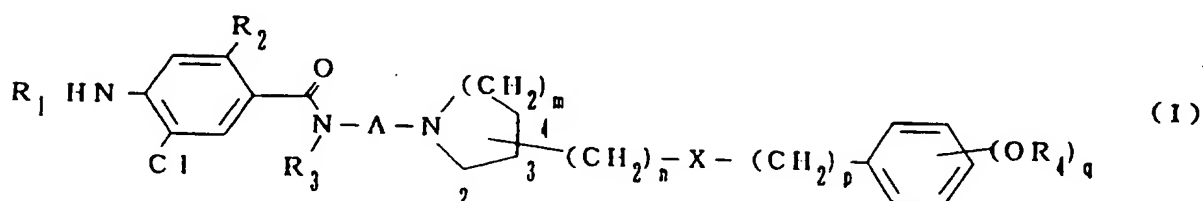
を表し、 m は 1 ～ 3 までの整数であり、 n は 0 ～ 2 までの整数であり、 p は 0 ～ 3 までの整数であり、 q は 1 ～ 3 までの整数であり、 r は 0 ～ 2 までの整数であり、 s は 2 ～ 4 までの整数である)
で表される化合物と一般式 (III)



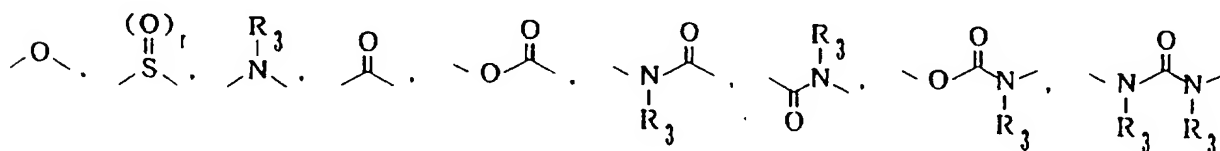
32

(式中 R_1 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基を表し、 R_2 は、低級アルコキシ基、フッ素原子を表す)

で表される化合物又はその反応性誘導体とを適当な溶媒中で反応させることを特徴とする一般式 (I)



(式中 R_1 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基を表し、 R_2 は、低級アルコキシ基、フッ素原子を表し、 R_3 は、水素原子、低級アルキル基を表し、 R_4 は、同一又は相異なって低級アルキル基を表し、Xは、単結合、又は



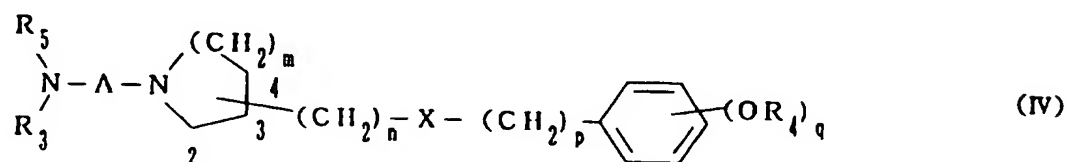
で表される基を表し、Aは、 $-(CH_2)_s-$ 、



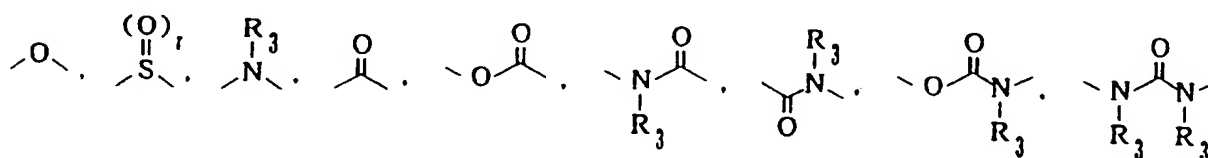
を表し、mは1～3までの整数であり、nは0～2までの整数であり、pは0～3までの整数であり、qは1～3までの整数であり、rは0～2までの整数であり、sは2～4までの整数である)

で表されるベンズアミド誘導体及びその酸付加塩類の製造方法。

3. 一般式 (IV)



(式中R₃ は、水素原子、低級アルキル基を表し、R₅ は、水素原子、アミノ基の保護基を表し、あるいはR₃ とR₅ が一緒になってアミノ基の保護基を形成してもよく、R₄ は、同一又は相異なって低級アルキル基を表し、Xは、単結合、又は



で表される基を表し、Aは、 $-(CH_2)_s-$ 、



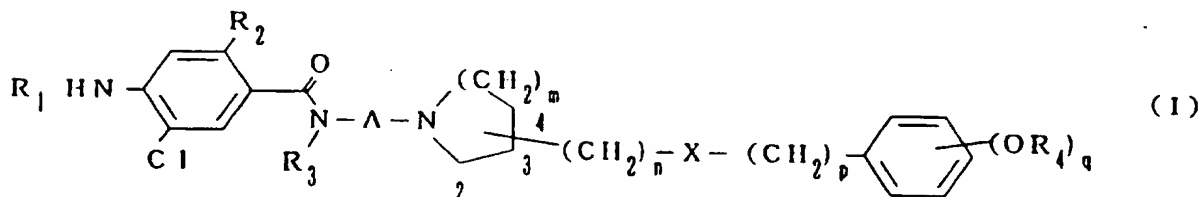
を表し、 m は $1 \sim 3$ までの整数であり、 n は $0 \sim 2$ までの整数であり、 p は $0 \sim 3$ までの整数であり、 q は $1 \sim 3$ までの整数であり、 r は $0 \sim 2$ までの整数であり、 s は $2 \sim 4$ までの整数である)

で表される化合物及びその酸付加塩類。

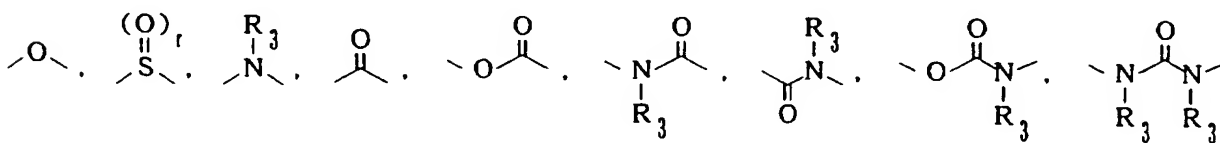
4. 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-[2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルオキシメチル)-1-ピペリジル]エチル]ベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその酸付加塩類。

5. 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-[4-(3,4,5-トリメトキシベンジルオキシ)-1-ピペリジル]エチル]ベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその酸付加塩類。

6. 一般式 (I)



(式中 R_1 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基を表し、 R_2 は、低級アルコキシ基、フッ素原子を表し、 R_3 は、水素原子、低級アルキル基を表し、 R_4 は、同一又は相異なって低級アルキル基を表し、 X は、単結合、又は



で表される基を表し、 A は、 $-(CH_2)_s-$ 、



を表し、 m は 1～3 までの整数であり、 n は 0～2 までの整数であり、 p は 0～3 までの整数であり、 q は 1～3 までの整数であり、

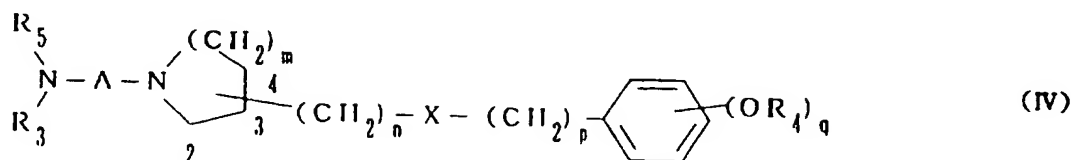
3 5

r は 0 ～ 2 までの整数であり、s は 2 ～ 4 までの整数である)
で表されるベンズアミド誘導体及びその酸付加塩類の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする消化管運動調節剤。

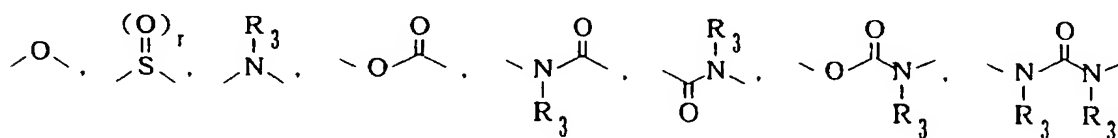
補正書の請求の範囲

[1997年2月10日(10.02.97)国際事務局受理：出願当初の請求の範囲3は補正された；他の請求の範囲は変更なし。(1頁)]

3. 一般式 (IV)



(式中 R_3 は、水素原子、低級アルキル基を表し、 R_5 は、水素原子、アミノ基の保護基を表し、あるいは R_3 と R_5 が一緒になってアミノ基の保護基を形成してもよく、 R_4 は、同一又は相異なって低級アルキル基を表し、 X は、



で表される基を表し、 A は、 $-(CH_2)_s-$ 、



を表し、 m は 2 ～ 3 までの整数であり、 n は 0 ～ 2 までの整数であり、 p は 0 ～ 3 までの整数であり、 q は 1 ～ 3 までの整数であり、 r は 0 ～ 2 までの整数であり、 s は 2 ～ 4 までの整数である)

で表される化合物及びその酸付加塩類。

4. 4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ-N-[2-[2-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルオキシメチル)-1-ピペリジル]エチル]ベンズアミドである請求項1記載の化合物及びその酸付加塩類。

補正された用紙(条約第19条)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D207/04, 08, 12, 14, 211/32, 40, 54, 56, 60, 401/04,
A61K31/40, 44, 445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D207/04, 08, 12, 14, 211/32, 40, 54, 56, 60, 401/04,
A61K31/40, 44, 445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 1-311059, A (Bayer AG.), December 15, 1989 (15. 12. 89), Example; table 1 & EP, 338331, A & DE, 3835291, A & AU, 8933059, A & DK, 8901864, A & ZA, 8902823, A & US, 5037841, A & IL, 89973, A & US, 5274097, A & US, 5453437, A	3 1, 2, 4-6
X A	DE, 3601731, A1 (Merck Patent GmbH.), July 23, 1987 (23. 07. 87), Beispiel (Family: none)	3 1, 2, 4-6
A	JP, 52-148038, A (Beecham Group Ltd.), December 8, 1977 (08. 12. 77), Full descriptions & BE, 855300, A & NL, 7705855, A & DE, 2724485, A & SE, 7706346, A & DK, 7702450, A & FR, 2353540, A & ZA, 7702980, A & CA, 1082181, A & GB, 1582944, A & US, 4267175, A	1 - 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 3, 1996 (03. 12. 96)

Date of mailing of the international search report

December 10, 1996 (10. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02605

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 53-139728, A (A.H. Robins Co., Inc.), December 6, 1978 (06. 12. 78), Full descriptions & BE, 861790, A & ZA, 7704212, A & PT, 66911, A & US, 4109005, A	1 - 6
A	JP, 5-229942, A (Teikoku Chemical Industry Co., Ltd.), September 7, 1993 (07. 09. 93), Full descriptions (Family: none)	1 - 6
A	JP, 7-242629, A (Toa Eiyo Ltd.), September 19, 1995 (19. 09. 95), Full descriptions & EP, 661266	1 - 6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D207/04, 08, 12, 14, 211/32, 40, 54, 56, 60, 401/04,
A61K31/40, 44, 445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ C07D207/04, 08, 12, 14, 211/32, 40, 54, 56, 60, 401/04,
A61K31/40, 44, 445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の 号
X A	JP, 1-311059, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト), 15. 12 月. 1989 (15. 12. 89), 実施例, 第1表&EP, 338331, A&D E, 3835291, A&AU, 8933059, A&DK, 8901864, A& ZA, 8902823, A&US, 5037841, A&IL, 89973, A&U S, 5274097, A&US, 5453437, A	3 1, 2, 4-6
X A	DE, 3601731, A1 (Merck Patent GmbH), 23. 7月. 1987 (2 3. 07. 87), Beispiel (ファミリーなし)	3 1, 2, 4-6
A	JP, 52-148038, A (ビーチャム・グループ・リミテッド), 8. 12月 . 1977 (08. 12. 77), 全文&BE, 855300, A&NL, 7705 855, A&DE, 2724485, A&SE, 7706346, A&DK, 770 2450, A&FR, 2353540, A&ZA, 7702980, A&	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 12. 96

国際調査報告の発送日

10.12.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	CA, 1082181, A&GB, 1582944, A&US, 4267175, A	
A	JP, 53-139728, A (エイ・エツチ・ロビンス・カンパニー・インコーポレーテッド), 6. 12月. 1978 (06. 12. 78), 全文&BE, 861790, A&ZA, 7704212, A&PT, 66911, A&US, 4109005, A	1-6
A	JP, 5-229942, A (帝国化学産業株式会社), 7. 9月. 1993 (07. 09. 93), 全文 (ファミリーなし)	1-6
A	JP, 7-242629, A (トーアエイヨー株式会社), 19. 9月. 1995 (19. 09. 95), 全文&EP, 661266	1-6